

УДК 616-006.04-033.2-08

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА (ОБЗОР)

С.В. Зинченко¹, Р.Ш. Хасанов¹, Р.Ф. Еникеев², Э.Р. Тикаев³,

¹Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань, ²Приволжский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань, ³ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Зинченко Сергей Викторович – e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Целью обзора была оценка результатов лечения больных с метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы без выявленного первичного очага, а также сравнение эффективности и токсичности схем полихимиотерапии, используемых в последние 10 лет. На основании результатов анализа данных литературы сделан вывод, что наиболее эффективной в лечении данных больных является комбинация производных платины, этопозиды и таксанов. Достигнут порог продолжительности жизни у данной категории пациентов, составляющий в среднем 9-11 мес. Прорыв в лечении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага может быть достигнут благодаря поиску либо принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификации наиболее вероятного первичного очага и назначения терапии, наиболее эффективной при данном виде опухоли.

Ключевые слова: метастазы без выявленного первичного очага, аденокарцинома, полихимиотерапия.

The assessment of results of treatment of patients with metastasises of a low-grade cancer and an adenocarcinoma of unknowing primary site (CUP), and also comparison of efficacy and the toxicity of schemes of polychemotherapy used last 10 years was the review purpose. On the basis of results of analysis of data of the literature the conclusion is drawn, that the most effective in treatment of the given patients is the combination of derivatives of platinum, etoposide and taxanes. The threshold of lifetime at the given category of the patients is reached, averaging 9-11 months Break in treatment of patients with cancer of unknowing primary site can be reached thanks to search either essentially new medicinal preparations, or empirical identification of the most probable primary locus and therapy appointment, the most effective at the given kind of a tumour.

Key words: cancer of unknowing primary site, an adenocarcinoma, polychemotherapy.

CUP(s)-синдром (cancer of unknowing primary site) – обобщенное понятие всех метастатических опухолей без известного очага-источника в англоязычной литературе. В русскоязычной литературе ему более соответствует понятие «метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага».

Проблема лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага, на долю которых приходится около 3–6% [1, 2, 3, 4] больных с впервые зарегистрированным диагнозом злокачественного новообразования является весьма актуальной и не решенной на сегодняшний день. Несмотря на то, что показатели заболеваемости данной категории пациентов входят в первую десятку самых распространенных злокачественных образований [2], отношение к ним большинства онкологов остается неоднозначным. Отсутствие общепринятой классификации, сложности диагностики и, тем более, лечения пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, а также, в основном, неудовлетворительные результаты специальной терапии вызывают у большей части специалистов пессимизм в отношении данной группы больных.

Внедрение в клиническую практику компьютерной, магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии [5], методов иммунодиагностики значительно улучшили показатели обнаружения первичной опухоли, но проблема остается не решенной. Возлагаемые надежды на иммуногистохимический анализ при демаскировке очага-источника метастазирования оказались не столь значительными. Так, при низко- и недифференцированных метастазах иммунодиагностика позволила органотопировать первичную опухоль не в более чем в 35% случаев [6]. Что обусловлено антигенной мимикрией исходной и метастатической опухоли.

Кроме того, эта категория пациентов крайне разнородна по локализации, распространенности и морфологической принадлежности метастазов. Таким образом, возможности сравнения чувствительности и точности диагностических мероприятий, эффективности лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага крайне не достоверны.

Не менее важным остается вопрос об экономической эффективности диагностики и лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага. Не секрет, что затраты на обследование и возможное дальнейшее лечение этих пациентов остаются наиболее высокими, однако их назначение и выполнение зачастую является необоснованным или даже ненужным.

Bugat R. et al. [7] в рамках целевой программы под руководством Федерации центров рака Франции в отношении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага предложили следующие категории больных, подлежащих лечению: 1) низкодифференцированный нейроэндокринный рак – по схеме EP; 2) метастазы плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи – лимфодиссекция и/или лучевая терапия; 3) метастазы аденокарциномы в подмышечные лимфоузлы у женщин – терапия как при раке молочной железы N+ (не рекомендуется облучение молочной железы); 4) первичный сосочковый серозный рак брюшины у женщин – терапия как при раке яичника. Все остальные группы пациентов, по мнению 81 независимого рецензента, поддержавших

данные рекомендации, подлежат паллиативной химиотерапии в зависимости от состояния больных на момент установления диагноза.

В то время, как в отношении указанных выше видов опухолей, на долю которых приходится около 15% всех пациентов с CUP-синдромом, сформировалась определенная тактика, не разработанными остаются методы воздействия на основную группу пациентов с неопределенным анатомо-морфологическим потенциалом опухоли. До конца не определены схемы оптимальной химиотерапии для пациентов с метастатическим поражением в зависимости от морфологической принадлежности опухоли. Отсутствуют достоверные критерии и факторы прогнозирования, на основании которых может быть решен вопрос о необходимости и эффективности специального лечения.

Целью нашего обзора была необходимость сравнить эффективность существующих схем лечения больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага, не относящихся к указанным категориям (85%).

Наиболее глубоко проблемой метастазов без выявленной первичной опухоли занимается группа греческих специалистов во главе с N. Pavlidis (University of Ioannina Hospital, Греция). Анализируя ранее проведенные исследования, они приводят следующие данные (таблица 1).

Представленные данные отображают эффективность применения препаратов платины, при этом средние показатели медианы выживаемости не превышают 8,8 мес.

ТАБЛИЦА 1.
Проспективные исследования эффективности полихимиотерапии у пациентов с метастазами без первичного очага, основанной на препаратах платины (Pavlidis N., 2003) [8]

Автор/год	Схемы полихимиотерапии	Количество пациентов	Ответ на лечение (%)	Выживаемость (медиана, в мес.)
Jadeja et al., 1983	FACP	23	17	6
Greco et al., 1986	PVeB	56	57	16 ^a
Milliken et al., 1987	PVeB	50	39	5
Becouarn et al., 1989	FAPH	85	21	6
Van der Gaast et al., 1990	PEB	34	79	8 ^a
Raber et al., 1991	FEP	36	22	11
Lenzi et al., 1991	PFL	25	32	--
Gill et al., 1991	PE	16	19	8
Wagener et al., 1991	P	21	19	5
Falkson and Cohen, 1998	PMiEr	40	50	9,4
Warner et al., 1998	CbE	26	23	5,6
Briasoulis et al., 1998	CbEbE	62	37	10
Lofts et al., 1999	PF	44	27	--
Saghatchian et al., 2001	PE—BI,	30	40	9,4
	PFIf	18	44	16,1 ^a
Macdonald et al., 2002	PMiF	31	27	7,7
Lortholary et al., 2002	PG		42	22
	PIr	80	25	23 ^b
Culine et al., 2002	PE	82	45	10

^a - низкодифференцированный рак (PDC);

^b - одногодичная выживаемость.

A - адриамицин; B - блеомицин; C - циклофосфан; Cb - карбоплатин; E - этопозид; Er. - эпирубицин; F - фторурацил; G - гемцитабин; H - гексаметиламин; L - лейковорин; Mi - митомидин; C; I - ифосфамид; If - интерферон-α; Ir - иринотекан; P - цисплатин; Ve - винбластин.

F.A. Greco и др. (2000), изучая эффективность паклитаксела, карбоплатина и этопозиды в средних терапевтических дозах (4–8 курсов) при лечении 71 больного с МЗОБПО

(высокодифференцированная аденокарцинома – 34 пациента, низкодифференцированные аденокарцинома и рак – 30 пациентов, низкодифференцированный нейроэндокринный рак – 6 пациентов, плоскоклеточный рак – 1 пациент), приводят следующие данные: совокупная медиана выживаемости – 11 мес., 1 год пережили 48% больных, 2 года – 20%, 3 года – 14% пациентов [9].

Е. Voog и др. (2000) при лечении 25 больных с МЗОБПО без указания морфологической структуры опухоли препаратами платины и этопозида отметили, что медиана выживаемости у этих пациентов составила 8 мес. [10].

Е. Briasoulis и др. (2000) применяя карбоплатин и паклитаксел в терапии 77 пациентов с аденокарциномой (27 человек), низкодифференцированным раком (47 человек) и плоскоклеточным раком (3 человека), указали медиану выживаемости в 13 мес. [11].

Dowell и др. (2001) не обнаружили значимой разницы в выживаемости пациентов с МЗОБПО при использовании паклитаксела с 5-фторурацилом (группа А – 17 пациентов) и карбоплатины с этопозидом (группа В – 17 пациентов). Так, средняя продолжительность жизни больных составила 251 и 194 дня соответственно ($p=0,91$). При этом автор отметил значительную токсичность комбинации платины и этопозида, которая была отмечена у 29% пациентов. Напротив, при проведении химиотерапии с препаратами таксанов и 5-ФУ токсических реакций отмечено не было [12].

Karapetis и др. (2001) показали сравнимые результаты (медиана выживаемости 9 мес.) при лечении 36 пациентов с метастазами аденокарциномы (31) и низкодифференцированного рака (5) комбинацией эпирубина, цисплатин и 5-фторурацила [13].

Аналогичные результаты были получены у 22 пациентов с распространенным органом поражением метастазами аденокарциномы в исследовании Е. Guardiola и др. (2001) с применением доксирубина, циклофосфана и цисплатина. Медиана выживаемости составила 10,7 мес. (ДИ 0,4–56,9 мес.) [14].

В более позднем исследовании на большей группе больных – 144 пациента (у 45% был высокодифференцированный рак, у 48% – низкодифференцированный рак, у 6% – низкодифференцированный нейроэндокринный рак) F.A. Greco и др. (2001) не выявили разницы в эффективности между комбинациями паклитаксела, карбоплатина, этопозида (71 человек), доцетаксела, цисплатина (26 человек) и доцетаксела с карбоплатином (47 человек). Медиана выживаемости не превысила 10 мес., 1 год пережили 42% больных с МЗОБПО, 2 года – 22%, 3 года – 17% [15].

М. Saghatchian, К. Fizazi, С. Borel и др. (2001) изучили эффективность химиотерапии в зависимости от дифференцировки метастазов. 30 пациентов (группа А) с низкодифференцированной аденокарциномой получали схему EP, 18 больных (группа В) с высоко и умеренно дифференцированным раком получили PF+a-интерферон. Средняя продолжительность жизни в группе А составила 9,4 мес. (5–13,7 мес.), в группе В – 16,1 (11,8–20,3 мес.) при сопоставимой токсичности. Таким образом, установившееся мнение о плохой химиочувствительности умеренно и высоко дифференцированной аденокарциномы было подвергнуто сомнению [16].

С. Culine, М. Ychou, М. Fabbro и др. (2001) на примере 25 пациентов, получивших ранее химиотерапию с платиной, показали, что назначение химиотерапии 2-й линии

(5-ФУ+лейковорин) не увеличивает выживаемость больных с метастазами без выявленного первичного очага. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составила 9 мес. Более эффективным препаратом второй линии, как указали J.D. Hainsworth, Н.А. Burris, S.W. Calvert и др. (2001) на примере 39 больных, является гемцитабин, который в дозе 1000 мг/м² в 1-, 8- и 15-й дни 28-дневного курса увеличивает безрецидивный период на 5 мес. При этом выраженных токсических реакций отмечено не было [17].

S.Y. Song и др. (2002) на примере 81 пациента (результаты оценены у 70 из них) с метастазами аденокарциномы, которым проводилась химиотерапия с препаратами платины, показали, что медиана выживаемости составила 5,6 мес. При этом больные, у которых отмечена выраженная или полная элиминация метастазов (25,7% пациентов), жили значительно дольше (18,3 мес.) пациентов, не ответивших на химиотерапию (5,6 мес., $p=0,01$) [18].

Введение гемцитабина в дозировке 1 г/м² в 1-й, 8-й дни в комбинацию карбоплатина и паклитаксела не привело к желаемому увеличению выживаемости пациентов с МЗОБПО, как наглядно продемонстрировал F.A. Greco и др. (2002) на примере 120 больных с метастазами высокодифференцированной аденокарциномы и низкодифференцированным раком без выявленного первичного очага. Медиана выживаемости при данной комбинации составила 9 мес., 1 год пережили 42% пациентов, 2 года 23% [19].

Аналогичные результаты были получены в исследовании D. Pouessel и др. (2003), в котором пациенты с метастазами аденокарциномы получали комбинацию доцетаксела и гемцитабина (3 курса) после проведенной ранее химиотерапии с препаратами платины. Медиана выживаемости у 15 пациентов не привысила 8 мес. По мере накопления данных и увеличения количества курсов до шести (2004 г.) автор отметил некоторое увеличение выживаемости до 10 мес. [20].

Culine S. et al. (2003) не получил достоверной разницы в эффективности лечения больных с МЗОБПО, сравнивая комбинацию гемцитабина с цисплатином и иринотеканом с цисплатином. Медиана выживаемости была 8 и 6 мес. соответственно. При этом показатели токсичности были идентичными (18% и 20%) [21].

Не отметил увеличения медианы выживаемости и А. Munoz и др. (2004) при проведении 6 курсов комбинации паклитаксела, карбоплатина и этопозида. Она составила 7,4 мес. (48 пациентов с МЗОБПО) [22].

V.J. Schneider и др. (2007) указал на отсутствие разницы в выживаемости 33 пациентов с метастазами аденокарциномы, которым было проведено 8 курсов полихимиотерапии с карбоплатином, гемцитабином и капецитабином. Медиана составила 7,6 мес. (6,3–14,1 мес.). Исследователи отметили значительную токсичность такой комбинации препаратов, которая наблюдалась у 67% пациентов [23].

G. Pentherodakis и др. (2008) убедительно показал, что пациенты с метастазами немущинозной перитонеальной аденокарциномы живут значительно дольше больных с метастазами аденокарциномы во внутренние органы при применении доцетаксела и карбоплатина. Медиана выживаемости составила 22,6 мес. и 5,5 мес. соответственно [24].

Сравнивая представленные данные, следует отметить, что средний прирост медианы выживаемости больных с

метастазами низкодифференцированного рака и аденокарциномы 2000–2008 г. (9,1 мес.) в сравнении с 1983–1990 гг. составил 0,3 мес. ($p=0,27$). При этом годовая выживаемость остается в пределах 35–40%. Объяснить такой статистически незначимый прирост следует за счет внедрения в широкую клиническую практику препаратов платины и этопозида, которые доминировали в конце XX века, также остаются основой полихимиотерапии у данной категории пациентов в настоящее время.

Несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в лечении больных с метастазами без выявленного первичного очага за последние 20 лет, медиана выживаемости в целом не превышает 10 мес.

Так, R.W. Giard (2002) считает, что нет необходимости в таком пристальном внимании к этой категории пациентов, 85% которых не переживает и 1 года. Напротив, И.В. Шайдоров (2004) показал значительное увеличение показателей выживаемости у пациентов, которым проводилась специальная терапия с учетом предполагаемого первичного очага [6].

ТАБЛИЦА 2.
Выживаемость больных с метастазами аденокарциномы без выяв-

Авторы/год	Количество пациентов	Ответ на терапию	Выживаемость
Подрегульский К.Э., 1992 [28]	11	--	11±2,6 мес.
Гафур-Ахунов М.А., 1992 [27]	130 ^б	--	2 года 15,1±7,2%
Воробьев Ю.И. и др., 1998 [31]	18 ^г	--	16 мес.
Гаврилко М.А., 1998 [29]	193	--	5 лет – 13,2%
Комаров И.Г., 2002 [32]	51 ^а	29% - полный	1 год - 27,0±9,2%
		4% - частичный	2 года - 3,6±4,7%
Чевардов Н.И. и др., 2006 [33]	59	--	10,5 мес. ^б

^а – пациенты со множественными метастазами аденокарциномы в лимфоузлы и органы; ^б – пациенты с метастазами в лимфоузлы; ^в – данные статистически не достоверны; ^г – пациентам с метастазами аденокарциномы в лимфоузлы шеи проводилась паллиативная химиолучевая терапия.

ленного первичного очага в РФ (1992–2006 гг.)

Попытка увеличения доз химиопрепаратов с целью повысить выживаемость больных с метастазами без выявленного первичного очага, как сообщают E.D. Saad, J.L. Abbruzzese (2002) в результате проведенного широкомасштабного исследования в США и Европе, не увенчались успехом. При значительном увеличении токсичности с ростом дозировок, ожидаемого прироста продолжительности жизни не происходит. Вероятнее всего, прорыва в лечении данной патологии можно добиться путем поиска новых препаратов, основанных на более глубоком ультраструктурном понимании природы самого феномена проявления метастазов при «молчащей» первичной опухоли [26].

Не менее актуальна проблема диагностики и лечения больных с метастазами без выявленного первичного очага в России. Крайняя разнородность групп, исключающая возможность достоверного статистического анализа, малый интерес онкологов к неперспективной категории больных привели к недостаточному освещению данной тематики в

отечественной литературе. Отсутствуют рандомизированные и проспективные исследования. Анализируя литературные данные, следует отметить, что с 1992 года по настоящее время в свет вышли лишь несколько научных работ (Гафур-Ахунов Мирза-Али, 1992; Подрегульский К.Э., 1992; Гаврилко М.А., 1998; Шайдоров И.В., 2004), посвященные диагностике и лечению больных с метастазами без выявленного первичного очага. Большинство из этих работ основано на материалах РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Современные отечественные публикации, к сожалению, носят эпизодический характер и представляют результаты, интерпретация которых затруднена. В указанной ниже таблице анализируются результаты по лечению пациентов с метастазами аденокарциномы без выявленного первичного очага [27–30].

Резюмируя представленную информацию, можно заключить, что наиболее эффективными препаратами в лечении больных с метастазами злокачественных опухолей (преимущественно аденокарцином) являются комбинации платины, этопозида и таксанов. При этой комбинации токсичность остается контролируемой и наиболее низкой в сравнении с другими комбинациями. Достигнуто определенное плато в выживаемости данной категории пациентов. Оно составляет в среднем 9–11 мес. [34]. Доказательность и репрезентативность указанных исследований не вызывает сомнений, поэтому прорыв в лечении пациентов с метастазами без выявленного первичного очага может быть достигнут либо поиском принципиально новых химиопрепаратов, либо эмпирической идентификацией наиболее вероятного первичного очага и соответственно назначением терапии наиболее эффективной при данном виде опухоли.



ЛИТЕРАТУРА

- van de Wouw A.J., Jansen R.L., Griffioen A.W., Hillen H.F. Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Research*. 2004. Vol. 24. № 1. P. 297-301.
- Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F.A. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *European Journal Cancer*. 2003. Vol. 39. № 14. P.1990-2005.
- Penel N. Diagnostic management of inagurable metastases. *Presse Med*. 2003. Vol. 32. № 21. P. 990-1004.
- van de Wouw A.J., Jansen R.L., Speel E.J., Hillen H.F. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Annals of Oncology*. 2003. Vol.14. № 2. P.191-196.
- Kaufmann O., Fietze E., Mengs J., Diemel M. Value of p63 and cytokeratin 5/6 as immunohistochemical markers for the differential diagnosis of poorly differentiated and undifferentiated carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2001. Vol. 116. № 6. P. 823-830.
- Шайдоров И. В. Оптимизация клинико-морфологических критериев диагностики и лечения больных с метастатическим раком без выявленного первичного очага: автореф. дис...канд.мед.наук. Уфа. 2004. 26 с.
- Bugat R., Bataillard A., Lesimple T. et al. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with carcinoma of unknown primary site. *Bull Cancer*. 2002. Vol. 89. № 10. P. 869-875.
- Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Annals of oncology*. 2003. Vol. 14. № 3. P. 11-18.
- Greco F.A., Gray J., Burris H.A. et al. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J*. 2001. Vol. 7. № 3. P. 203-212.
- Voog E., Merrouche Y., Trillet-Lenoir et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary. *Am J Clin Oncol*. 2000. Vol. 23. № 6. P. 614-616.
- Briasoulis E., Kalofonos H., Bafaloukos D. et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2000. Vol. 18. № 17. P. 3101-3107.
- Dowell J.E., Garrett A.M., Shyr Y. et al. A randomized Phase II trial in patients

with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer*. 2001. Vol. 91. № 3. P. 592-597.

13. Karapetis C.S., Yip D., Virik K. et al. Epirubicin, cisplatin, and prolonged or brief infusional 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma of unknown primary site. *Med. Oncol*. 2001. Vol. 18. № 1. P. 23-32.

14. Guardiola E., Pivot X., Tchicknavorian X. Combination of cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide in adenocarcinoma of unknown primary site: a phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2001. Vol. 24. № 4. P. 372-375.

15. Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B. et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2000. Vol. 89. № 15. P. 2655-2660.

16. Saghatchian M., Fizazi K., Borel C. et al. Carcinoma of an unknown primary site: a chemotherapy strategy based on histological differentiation - results of a prospective study. *Ann Oncol*. 2001. Vol. 12. № 4. P. 535-540.

17. Culine S., Ychou M., Fabbro M. et al. 5- fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site. *Anticancer Res*. 2001. Vol. 21. № 2B. P. 1455-1457.

18. Song S.Y., Kim W.S., Lee H.R. et al. Adenocarcinoma of unknown primary site. *Korean J Intern Med*. 2002. Vol. 17. № 4. P. 234-239.

19. Greco F.A., Burris H.A., Litchy S. et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study. *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20. № 6. P. 1651-1656.

20. Pouessel D., Culine S., Becht C. et al. Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. № 3. P. 2801-2804.

21. Culine S., Lortholary A., Voigt J.J. et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study - trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAP1 01). *J Clin Oncol*. 2003. Vol. 21. № 18. P. 3479-3482.

22. Munoz A., Fuente N., Barcelo R. et al. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy. *Med Clin Barc*. 2004. Vol. 122. № 6. P. 216-218.

23. Schneider B.J., El-Rayes B., Muler J.H. et al. Phase II study trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2007. Vol. 110. № 4. P. 770-775.

24. Pentheroudakis G., Briasoulis E., Kalofonos H. et al. Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *ActaOncol*. 2008. Vol. 47. № 6. P. 1148-1155.

25. Giard R.W. Metastasis of an unknown primary tumor, management attuned to histopathology. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002. Vol. 146. № 36. P. 1681-1685.

26. Saad E.D., Abbruzzese J.L. Prognostic stratification in UPC: a role for assessing the value of conventional-dose and high-dose chemotherapy for unknown primary carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002. Vol. 41. № 2. P. 205-211.

27. Гафур-Ахунов Мирза-Али. Метастазы злокачественных опухолей в лимфатические узлы без выявленного первичного очага. (Клиника, диагностика и лечение): автореф. дис...д-ра мед. наук. М. 1992. 51 с.

28. Подрегульский К.Э. Современные подходы к комплексному обследованию и лечению больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага: автореф. дис...канд. мед. наук. М. 1992. 21 с.

29. Гаврилко М.А. Оптимизация методов диагностики и лечения больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага: автореф. дис...канд. мед. наук. М. 1998. 25 с.

30. Воробьев Ю.И., Ретинская И.И. Метастазы рака в шейные лимфатические узлы при невыявленной первичной локализации опухоли. *Стоматология*. 1998. № 5. С. 34-37.

31. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: «Триада-Х», 2002. 136 с.

32. Чевардов Н.И., Иванова Н.К., Дмитриев В.П., Бельских В.М. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Врач-аспирант*. 2006. Т. 10. № 6. С. 32-37.

33. Macdonald A.G., Nicolson M.C., Samuel L.M. et al. A phase II study of mitomycin C, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (MCF) in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer*. 2002. Vol. 86. № 8. P. 1238-1242.

34. Hainsworth J.D., Burris H.A., Calvert S.W. et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer Invest*. 2001. Vol. 19. № 4. P. 335-339.